



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2012130826/04, 18.07.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.07.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.07.2012

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2014 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: CN 101823979 A, 08.09.2010. E. KUO et al., Facile reduction of aromatic nitro compounds to anilines with 2-propanol and Raney nickel, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 1985, 15(7), pp.599-602. АБДУЛЛАЕВ М. Г., Получение 4-этоксияцетанилида восстановительным ацетилированием п-этоксинитробензола на палладиевых катализаторах, ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ, (см. прод.)

Адрес для переписки:

620002, г.Екатеринбург, ул. Мира, 19, УрФУ,  
ЦИС, Т.В. Маркс

(72) Автор(ы):

Азев Юрий Алексеевич (RU),  
Чарушников Кирилл Александрович (RU),  
Мокрушин Владимир Степанович (RU),  
Бакулев Василий Алексеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина" (RU)

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕНАЦЕТИНА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения фенацетина. Способ осуществляют путем восстановления п-этоксинитробензола, проводимым в изопропиловом спирте при перемешивании с катализатором Ni-Ренея под давлением водорода 2-4 атм при 60-70°C в присутствии уксусного ангидрида, ацилирования образующегося п-этоксиянилина и выделения целевого продукта. Технический результат -

совершенствование технологии синтеза фенацетина за счет осуществления процессов гидрирования и ацилирования в одном реакторе без выделения промежуточного п-этоксиянилина и использования в качестве восстановителя газообразного водорода, что позволяет упростить выделение и очистку целевого продукта и повысить его качество. 1 пр.

(56) (продолжение):

2002, 6, с.40-41. Г. ДАЙСОН, П. МЕЙ, Химия синтетических лекарственных веществ, Москва, Мир, 1964, с.124-125. JP 2002105037 A, 10.04.2002 DWPI



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 546 111** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

*C07C 231/02* (2006.01)

*C07C 233/25* (2006.01)

*C07C 209/36* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012130826/04, 18.07.2012**

(24) Effective date for property rights:  
**18.07.2012**

Priority:

(22) Date of filing: **18.07.2012**

(43) Application published: **27.01.2014** Bull. № 3

(45) Date of publication: **10.04.2015** Bull. № 10

Mail address:

**620002, g.Ekaterinburg, ul. Mira, 19, UrFU, TsIS,  
T.V. Marks**

(72) Inventor(s):

**Azev Jurij Alekseevich (RU),  
Charushnikov Kirill Aleksandrovich (RU),  
Mokrushin Vladimir Stepanovich (RU),  
Bakulev Vasilij Alekseevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego  
professional'nogo obrazovanija "Ural'skij  
federal'nyj universitet imeni pervogo Prezidenta  
Rossii B.N. El'tsina" (RU)**

(54) **METHOD OF PHENACETIN OBTAINING**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of obtaining phenacetin. The method is realised by the reduction of p-ethoxynitrobenzene, carried out in isopropyl alcohol with mixing with the catalyst Raney Ni under hydrogen pressure of 2-4 atm at 60-70°C in the presence of acetic anhydride, acylation of the formed p-ethoxyaniline and separation of the target product.

EFFECT: improvement of the technology of phenacetin synthesis due to the realisation of the hydration and acylation processes in one reactor without the separation of intermediate p-ethoxyaniline and application of gaseous hydrogen as a reducing agent, which makes it possible to simplify the separation and purification of the target product and increase its quality.

1 ex

**RU 2 546 111 C2**

**RU 2 546 111 C2**

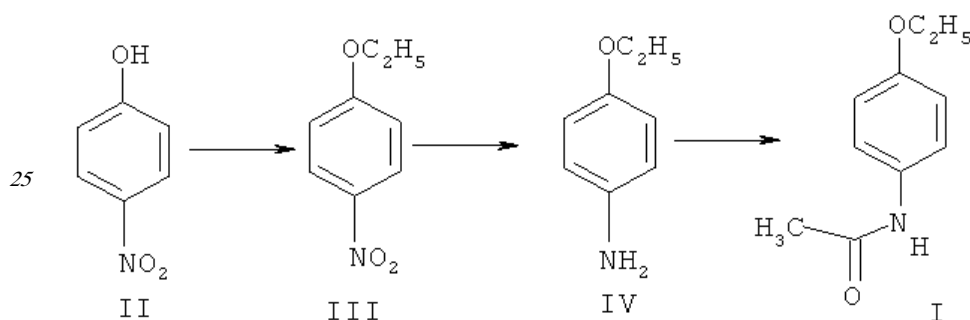
Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения фенацетина (п-этоксиацетиламинобензол) I [1], который обладает жаропонижающим, анальгезирующим действием и является составной частью ряда лекарственных препаратов.

Известны защищенные патентами, способы получения фенацетина из различных производных фенола или анилина. Так, 4-этоксиацетофенон превращается в фенацетин при нагревании с гидроокисью аммония в пиридине в присутствии серы с выходом 62% [2]. При нагревании п-фенетидина (п-этоксианилин) с этилацетатом, этиленгликольдиацетатом или триацетином в присутствии метилата натрия получают фенацетин с выходом 59-79% [3].

К недостаткам указанных способов следует отнести использование дорогостоящих химических реагентов, невысокие выходы целевого продукта, сложные процессы выделения и очистки, наличие большого количества отходов.

Наиболее близким к заявляемому способу по исходному сырью и его химическим превращениям является классический синтез фенацетина из побочного продукта в производстве красителей - п-нитрофенола II, заключающийся в этилировании последнего этилбромидом под давлением с последующим восстановлением образовавшегося п-этоксинитробензола III в п-этоксианилин (п-фенетидин) IV, ацетилирование которого приводит к получению фенацетина (схема 1) [4].

Схема 1



Восстановление п-этоксинитробензола (п-фенетол) III п-этоксианилин (п-фенетидин) IV, осуществляемое железом в присутствии соляной кислоты и каталитических количеств платины, сопровождается образованием большого количества гидроокиси железа, загрязняющей амин IV. Гидроокись железа отфильтровывают, жидкий фильтрат и твердую гидроокись железа отдельно экстрагируют толуолом. Толуольные экстракты объединяют, сушат и перегоняют. Перегнаный п-фенетидин IV обрабатывают уксусной кислотой и получают целевой фенацетин I.

Очевидно, что синтез фенацетина I из п-фенетол II через стадию восстановления его реагентными методами сопряжен с необходимостью выделения и очистки промежуточного фенетидина IV и обуславливает появление большого количества токсичных отходов.

Более чистыми, экологичными и экономически эффективными по сравнению с реагентными являются каталитические способы восстановления. При этом выбор оптимальной каталитической системы для промышленного осуществления реакции восстановления является сложной задачей, т.к. варьирование типа катализатора, растворителя, температуры и других параметров могут изменить механизм и направление реакции. С другой стороны выбор оптимального катализатора определяется с точки зрения внедрения в производство его доступностью и стоимостью. Наиболее широко распространенными, промышленно используемыми и существенно более дешевыми, чем катализаторы платиновой группы являются катализаторы Ni-

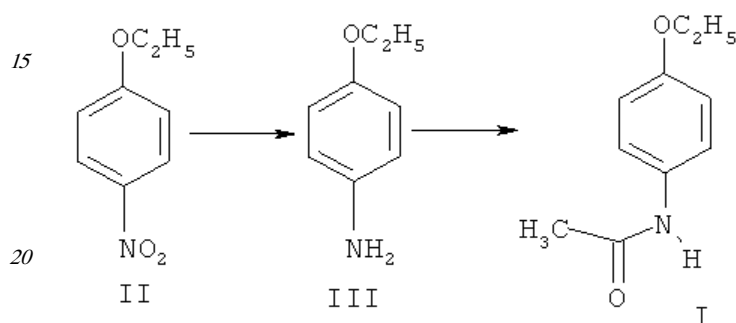
Ренея.

Однако в технической литературе отсутствуют сведения о гидрировании п-этоксинитробензола с использованием катализаторов Ni-Ренея.

Таким образом, разработка практически реализуемого способа получения фенацетина восстановлением п-этоксинитробензола с использованием катализаторов Ni-Ренея является сложной задачей со многими неизвестными параметрами (растворитель, температура реакции) и далеко неочевидными перспективами ее решения.

В связи с этим задачей настоящего изобретения являлась разработка простого? экономически эффективного, экологичного способа получения фенацетина.

Поставленная задача решается предлагаемым способом получения фенацетина I, который заключается в том, что п-этоксинитробензол II перемешивают при температуре 60-70°C в растворе изопропилового спирта в присутствии Ni-Ренея и уксусного ангидрида при давлении водорода 2.0-4.0 атм.



Окончание реакции восстановления определяют с помощью тонкослойной хроматографии по отсутствию в реакционной смеси исходного нитросоединения II.

Целевой продукт - п-этоксиацетиламинобензол (фенацетин) выделяют известными методами, в том числе фильтрацией от катализатора, отгонкой под вакуумом растворителя, обработкой остатка водой и последующим фильтрованием.

Идентичность образцов целевого продукта полученного предлагаемым способом, и ацилированием заведомого п-фенетида подтверждена совпадением температуры плавления соответствующих образцов и отсутствием температурной депрессии, для пробы смешения. ПМР спектры сравниваемых образцов полностью идентичны.

Величина избытка используемого для ацелирования, образующегося в ходе гидрирования п-этоксанилина, уксусного ангидрида определялась экспериментально. Для полного эффективного связывания образующегося п-фенетида достаточно добавления 2-кратного избытка уксусного ангидрида по отношению к исходному п-этоксинитробензолу.

В качестве растворителя для проведения реакции гидрирования предлагается использовать доступный дешевый растворитель - изопропиловый спирт. Изопропиловый спирт легко может быть регенерирован и многократно использован.

Экспериментально установлено, что оптимальными температурами для проведения гидрирования для предлагаемой каталитической системы (Ni-Ренея, изопропиловый спирт) является интервал температур 60-70°C. Следует отметить, что понижение температуры приводит к замедлению скорости образования целевого продукта и появлению большого количества побочных продуктов и практической невозможности выделения обычными методами целевого фенацетина. С другой стороны, при проведении реакции гидрирования в спиртовом растворе при высоких температурах имеет место образование окрашенных продуктов, которые ухудшают показатели цветности целевого продукта. Для предотвращения ухудшения качества целевого продукта оказалось

эффективным проводить процесс восстановления в присутствии уксусного ангидрида. При этом удается стабилизировать образующийся п-фенетидин, переводя его в устойчивый целевой продукт - фенацетин.

Длительность реакции гидрирования зависит от интенсивности перемешивания реакционной массы. На используемой пилотной установке экспериментально установлено, что для полного превращения п-этоксинитробензола в фенацетин при температуре 60-70°C достаточно 1.5-2 часового перемешивания реакционной массы.

Описываемый способ получения фенацетина по сравнению с известными имеет следующие преимущества:

1. Для реализации каталитического способа получения фенацетина не требуются химические реагенты-восстановители и соответствующие меры по очистке и утилизации отходов.

2. Предлагаемый способ предполагает использовать дешевый промышленно доступный катализатор Ni-Ренея.

3. Применяемый для гидрирования растворитель - изопропиловый спирт может быть легко регенерирован и многократно использован.

4. Заявляемый каталитический способ получения фенацетина позволяет осуществить в одном реакторе одновременно процессы гидрирования п-этоксинитробензола и ацетилирование промежуточно образующегося п-фенетицина без его выделения, что уменьшает расход реагентов и существенно упрощает технологическую схему.

Технический результат, получаемый по предлагаемому способу, заключается в совершенствовании технологии синтеза, в том числе: использовании в производственном процессе вместо химических реагентных восстановителей водорода и, как следствие, упрощении выделения, очистке и повышении качества целевого продукта.

Пример 1. В металлический реактор емкостью 1 л, снабженный перемешивающим устройством, гильзой для термометра, манометром, газоподводящими трубками и рубашкой, подключенной к водяному термостату для нагрева и охлаждения реакционной массы, загружают 3.34 г (20.0 ммоль) п-этоксинитробензола II в 100 мл изопропилового спирта, 4.12 г (40.0 ммоль) уксусного ангидрида, 0.5 г Ni-Ренея. Реакционную смесь перемешивают под давлением водорода 2.0-4.0 атм водорода при температуре 60-70°C в течение 1,5-2 часов. При отсутствии в отобранной пробе (ТСХ) исходного п-фенетолла II, реакционную массу фильтруют от катализатора, растворитель отгоняют под вакуумом. Остаток разбавляют 10-15 мл холодной воды, охлаждают до 5-10°C и перемешивают при этой температуре 0.5-1.0 час. Выпавший осадок фенацетина отфильтровывают, промывают 10-15 мл ледяной воды. После высушивания получают 3.30 г (92% от теории). Т.пл. 135-137°C (Т.пл. лит. [3] 136-137°C). Для получения фармакопейного фенацетина полученный продукт может быть перекристаллизован из дистиллированной воды с добавлением активированного угля. В случае отрицательного анализа кристаллов на цветность, проводят дополнительную кристаллизацию с добавлением гидросульфита натрия для осветления из расчета 0.01 г на 1 г фенацетина.

Предлагаемый каталитический способ получения позволяет синтезировать на предприятиях отечественной химико-фармацевтической промышленности субстанцию фенацетина для получения лекарственных препаратов.

Источники информации

1. М.Д.Машковский, Лекарственные средства. Ч.1. Москва. Медицина. 1993. Стр. 202.

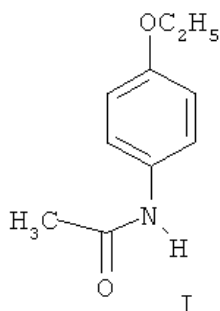
2. Патент US 5932075, A1, 1999.

3. Патент US 2005/27120, A1.

4. Г.Дайсон, П.Мей. Химия синтетических лекарственных веществ. Мир. Москва, 1964. Стр. 124.

## Формула изобретения

Способ получения фенацетина формулы I



путем восстановления п-этоксинитробензола, ацилирования образующегося п-этоксанилина и выделением целевого продукта, отличающийся тем, что процесс восстановления ведут в изопропиловом спирте в присутствии уксусного ангидрида и катализатора Ni-Ренея при давлении водорода 2,0-4,0 атм при температуре 60-70°C.